

Клиническая эпидемиология и биостатистика в практике терапевта

Н.И. Яблучанский, Л.А. Мартимьянова,
О.Ю. Бычкова, Н.В. Лысенко, Н.В. Макиенко
Медицинский факультет Харьковского национального
университета им. В.Н. Каразина

20012

Надлежащая клиническая практика (Good Clinical Practice - GCP)

- GCP вчера и сегодня
 - Вчера - международный этический и научный стандарт качества планирования, проведения, регистрации и представления результатов исследований, в которых в качестве испытуемых принимают участие люди
 - Сегодня - международный этический и научный стандарт качества оказания медицинской помощи пациенту
- Фундамент GCP
 - Партнерство пациента и врача
 - Клиническая эпидемиология как основа надлежащей клинической практики

Врач и пациент

- Мы привыкли – врач и пациент
- Правильно - пациент и врач
- Пациент – потребитель медицинских услуг
- Врач – производитель медицинских услуг
- Производить медицинские услуги – не навязывать медицинские услуги
- Врач и пациент, пациент и врач в медицинских услугах – партнеры



Health Consumer Powerhouse

(резиденция потребителей медицинских услуг)

- Европейцы трансформируются из бесправных пациентов в мощных потребителей медицинских услуг
 - Потребители могут осуществлять выбор производителей медицинских услуг, плательщиков и методов
-

Революция в Guidelines

- Ранее рекомендации носили образовательный и, естественно, рекомендательный характер
 - Первая ласточка летом 2007 года с публикацией ESH/ESC «Рекомендаций по ведению артериальной гипертензии 2007 года»
 - Рекомендации производителям (!) медицинских услуг
 - Рекомендации имеют дело с медицинскими состояниями в целом, носят образовательную, но не предписывающую роль для ведения индивидуального пациента в его личном, медицинском и культуральном измерениях
 - А еще в рекомендациях болезнь начинает уступать место пациенту (общий, глобальный кардиоваскулярный риск)
-

Новое – хорошо забытое старое

- Болезни в учебниках
- В жизни пациенты
- Болезнь начинается с момента нарушения равновесия психического «Я» (Д.Д. Плетнев)
- Пациент – существо социально-биологическое
- В терапевтических подходах первые вмешательства социальные, и только за ними чисто терапевтические



Пациент и болезнь (и),

кто и как они есть

- Пациент - страдающий заболеванием (ями)
- Пациент - исключительная индивидуальность
- Болезнь - результат взаимодействия (типового (ых)) патологического (их) процесса (сов)) и индивидуальности (генетической и фенотипической) пациента
- Болезнь – единство пато-, и саногенетического, клиническая реализация (генетически детерминированных) механизмов, направленных (если и насколько возможно) на выздоровление и/или максимально благоприятное хроническое течение с максимально возможными достижениями качества и продолжительности жизни

Пациент и болезнь (и), кто и как они есть

Противопоставление
патологического
физиологическому, как и
противопоставление здоровья
болезни, с теоретической стороны
не выдерживает критики и только
во время болезни можно познать
всю полноту и весь диапазон
физиологических реакций

И.В. Давыдовский, 1960



Пациент и болезнь (и), кто и как они есть



Я намерен сообщить Вам
новую истину, которой
многие не поверят, и
которую, может быть, не все
из Вас постигнут...

Врачевание не состоит в
лечении болезни...

Врачевание состоит в
лечении самого больного

М.Я. Мудров, 1825

Цель терапии (одна)

Достижение наилучшего клинического результата с максимально возможными повышением качества и удлинением продолжительности жизни пациента при минимизации расходов на терапию

Все остальное — только задачи, которым находиться в соответствии с целью (!) терапии



Задачи терапии

- Максимальное психическое равновесие
- Максимальная физическая активность
- Максимальная социальная активность
- Раннее облегчение клинических признаков
- Понижение функционального класса недостаточности вовлеченных в патологический(е) процесс(ы) органов
- Профилактика или стабилизация (если есть) эпизодов декомпенсации
- Снижение числа госпитализаций, заболеваемости, смертности
- Повышение качества жизни
- Улучшение прогноза с продлением жизни
- Уменьшение расходов (!) на терапию



Подход к пациенту

- Сотрудничество с пациентом
- Сотрудничество с микроокружением (близкие)
- Сотрудничество со службами и специалистами (социальный сервис, психолог, «узкие» специалисты, фармацевт, медицинская сестра)
- Образование (школы) пациента и семьи
- Диета
- Стилль жизни
- Наблюдение медицинской сестры
- Ведение на дому
- Амбулаторное ведение (поликлиника, офис семейного врача)
- Оптимизация расходов на лечение (cost effective treatment)



Рекомендации по сотрудничеству с пациентом

- прислушиваться к пациенту, учитывать его точку зрения и убеждения
- предоставлять пациенту исчерпывающую информацию о его болезни(ях), подходах к лечению, существующему выбору лекарственных препаратов и их побочных эффектах (лекарственный препарат не может быть навязан пациенту)
- объяснять пациенту, какие цели преследует каждое предпринимаемое вмешательство и какой эффект оно может оказывать на проявления заболевания(ний), качество и продолжительность его жизни
- подавать советы конкретно, четко, понятным пациенту языком, уточняя, понял ли он их
- повторять поданную пациенту информацию с использованием других слов и их комбинаций
- обеспечивать пациента письменной информацией
- подавать достаточные сведения по уходу микроокружению и специалистам, которые будут работать с пациентом
- соблюдать принципы медицинской этики и деонтологии, отношения врача и пациента должны быть партнерскими

Оригинальные и дженерические лекарственные препараты

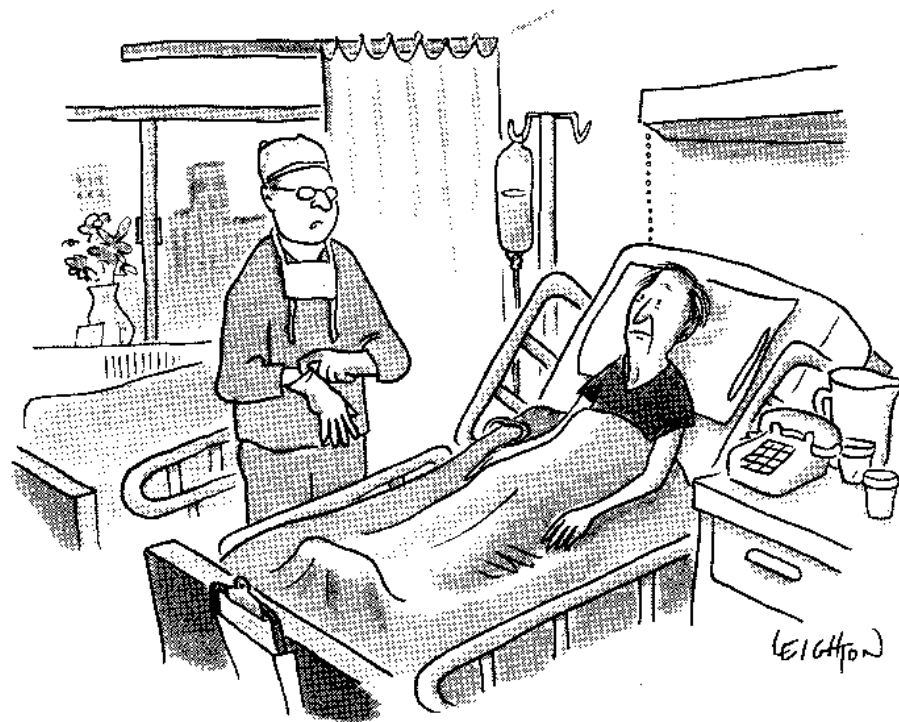
- Оригинальное - впервые выпущенное разработчиком
- Дженерическое – произведенное остальными производителями по собственной технологии с доказанной биоэквивалентностью оригинальному



Почему генерики?

или экономика должна быть экономной

- Материальные ресурсы все более ограничиваются
- Расходы на здравоохранение непрерывно растут
- Резко увеличивается доля лиц старшего возраста - основных потребителей бюджета здравоохранения
- Возникает проблема эффективного расходования средств на лечебный процесс, для амбулаторных пациентов, прежде всего, на лекарственные препараты
- Критерий – стоимость/эффективность терапевтических вмешательств, оценивается как отношение стоимости к релевантной мере их эффективности



"I'll have someone come in and prep you for the bill."

Оригинальные или дженерические лекарственные препараты?

- Оригинальный может быть лучше дженерического
- Дженерический может быть лучше оригинального
- Дженерический всегда дешевле оригинального
- Дженерических много
- Производство дженерического должно отвечать требованиям GMP
- Государственные регуляторные органы Евросоюза склоняются в пользу сертифицированных дженериков
- Патриотизм мотивирует нас отдавать предпочтение среди сертифицированных дженерических отечественным (!)

Основные принципы выбора и назначения лекарственных препаратов

- Подбор препарата, комбинации препаратов
 - Приоритет препаратам с более высоким комплаенсом
 - Фармакотерапия шаг за шагом, от наиболее важных задач
 - Нет полипрагмазии - минимум лекарств, добавление нового, но не увеличение дозы уже назначенного
 - Лекарство все, доза ничего, титрование дозы, следование дозы изменениям в здоровье пациента
 - Пациента следует ознакомить с любыми побочными эффектами, возможными в процессе лечения
 - Соответствие стоимости препарата финансовым возможностям пациента, пациент должен быть ознакомлен со всеми сертифицированными аналогами, право выбора за пациентом (!)
-

Роль национальных регуляторных органов в выборе лекарственных препаратов

- Пример для подражания - National Institute for Health and Clinical Excellence
 - Рекомендательный характер регулирования
 - Базис – международные guidelines
 - Лицензированные лекарственные препараты
 - Лицензирование только на уровне международных непатентованных названий
-

Обеспечение приверженности пациента к терапии

- Выбор вместе с пациентом (!) финансово доступных лекарственных средств (иначе принимать не будет)
- рекомендация лекарственных средств, допускающих максимальные упрощенные режимы дозирования (целые таблетки, максимально редкий прием на протяжении суток, фиксированные лекарственные формы)
- максимальная информированность пациента о рекомендованных лекарственных средствах (в т.ч. в сравнении с аналогами)



Источники и последствия нездоровой конкуренции

- Одно активное вещество – много производителей лекарственных препаратов и торговых марок
- Борьба за производителя медицинских услуг
- Нездоровые методы конкуренции - проигрывают потребитель и производитель медицинских услуг, экономика, страна
- В центре потребитель медицинских услуг, наш, украинский
- Защитим украинское(!)

Страхование медицина

- Обязательное медицинское страхование (в планах теперь и нового министра)
 - страхование для всех
 - страхование для малообеспеченных
 - Гарантированный объем медицинских услуг
- Добровольное медицинское страхование (в действии)
 - возмещение стоимости лечения (в первую очередь медикаментов)
 - страховые планы в разных суммах возмещения стоимости лечения
 - полное покрытие
 - частичное покрытие
 - выбор плана страхования от стоимости страхового полиса
 - важная составляющая - стоимость/эффективность лекарственных препаратов
 - возмещение стоимости рецептурных препаратов (*по предельной цене на препараты-аналоги !*)
- Один из фундаментальных принципов страховой медицины – оптимизация медицинской помощи в рамках стоимость/эффективность медицинских услуг (лекарственных препаратов)

Поддержим отечественного производителя

- если он производит и/или использует сертифицированные активные вещества,
 - если его производство и продукция сертифицированы по GMP,
 - понимая и принимая стоимость/ эффективность в индивидуальном (личные траты пациента) и общественном (куда идут средства пациента на приобретение лекарственных препаратов) измерениях,
 - если Вы патриот, вместе с Вашим пациентом всегда будете держать на уме отечественного производителя
 - к тому же если Вы член Клуба «Український медичний Давос»
 - Вместе с Фармаком развиваем отечественную медицину и отечественную фармацевтику во имя отечественной же медицины
-

Время надлежащей клинической практики

Парадигма клинической практики вчера

- Личные знания и опыт врача
- Мнение авторитетных специалистов
- Соответствующие сведения из руководств и учебников
- Сложившиеся традиции в диагностике и лечении

Объективные причины смены парадигмы

- Личные знания и опыт часто оказываются недостаточными
 - Авторитетные специалисты могут ошибаться
 - Сведения в руководствах и учебниках к моменту их издания устаревают
 - Сложившиеся традиции в диагностике и лечении могут основываться на субъективном факторе
-

Время надлежащей клинической практики

Время новой парадигмы - надлежащей клинической практики

- Личные знания и опыт, мнение авторитетных специалистов важны, но решения основываются на научно доказанных фактах в результате доброкачественных клинических исследований
 - Фундамент надлежащей клинической практики – клиническая эпидемиология
-

Клиническая эпидемиология

основные критерии

- Достоверность полученных фактов (internal validity, methodological quality)
 - Соответствие плана цели клинического испытания
 - Качественно спланированное и выполненное статистическое обеспечение
 - Объективный учет и минимизация систематических и случайных ошибок в испытании
 - Обобщаемость результатов (external validity, generalisability)
 - Критерии включения-исключения
 - Многоцентровое ослепленное клиническое испытание
-

Клиническая эпидемиология

основные ориентиры

- Клинически значимые события или исходы (первичные, несуррогатные конечные точки)
 - Выздоровление
 - Качество жизни
 - Частота обострений, госпитализаций, продолжительность обострений, госпитализаций, ремиссий
 - Осложнения
 - Инвалидизация
 - Смерть
 - Косвенные критерии оценки событий или исходов (вторичные, суррогатные конечные точки)
 - Лабораторные показатели
 - Инструментальные показатели
-

Клиническая эпидемиология

классификация ошибок

Систематическая ошибка (смещение, bias)

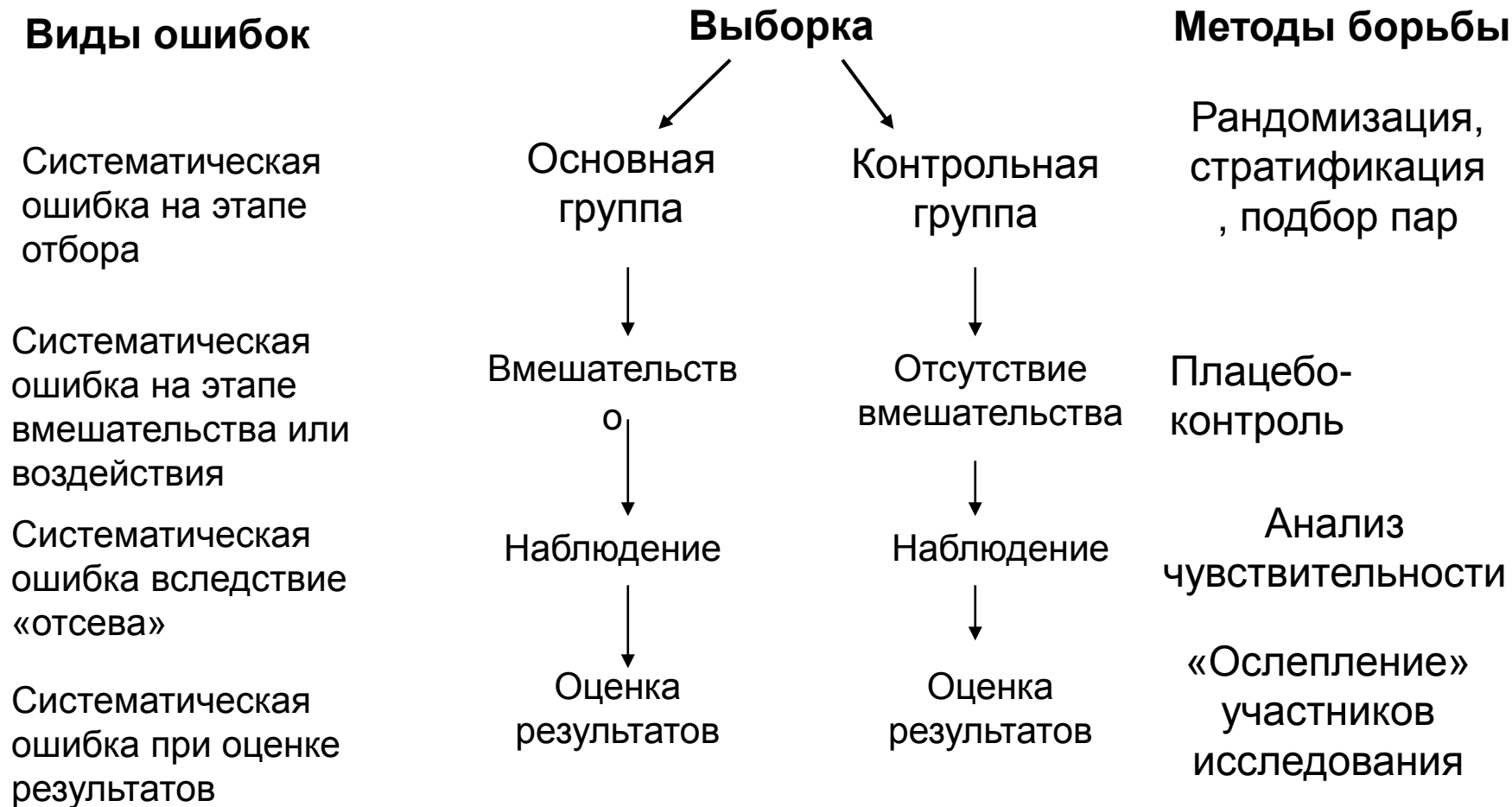
- ❑ Однонаправленное отклонение результатов измерения
- ❑ Величина отклонения не зависит от объема выборки
- ❑ Может быть минимизирована на этапе планирования или учтена на этапе анализа результатов исследования

Случайная ошибка (разброс, вариабельность)

- ❑ Одинаковая вероятность завышенной или заниженной оценки
 - ❑ Величина отклонения оценки зависит от объема выборки
 - ❑ Может быть оценена и учтена на этапе анализа результатов
-

Клиническая эпидемиология

акценты на систематических ошибках



Замечание: никакая обработка данных не позволяет скорректировать неизвестную систематическую ошибку

Клиническая эпидемиология

смена парадигмы клинических испытаний

- Предварительно спланированные исследования безопасности, эффективности и/или оптимальных доз назначения (если возможно) одного и более диагностических, терапевтических или профилактических лекарственных средств, оборудования и технологий, отобранных в соответствии с заранее установленными критериями приемлемости
 - Клинические испытания до последнего времени носили популяционно-ориентированный характер
 - Клинические испытания сегодня все более ориентируются на результаты у конкретного пациента
-

Клиническая эпидемиология

ВИДЫ КЛИНИЧЕСКИХ ИСПЫТАНИЙ

- От более высокого к более низкому уровню
 - рандомизированные (randomized controlled trial, RCT)
 - проспективные когортные (cohort studies)
 - типа «случай-контроль» (case-control study)
 - серий случаев (case series)
 - случаев(case)
-

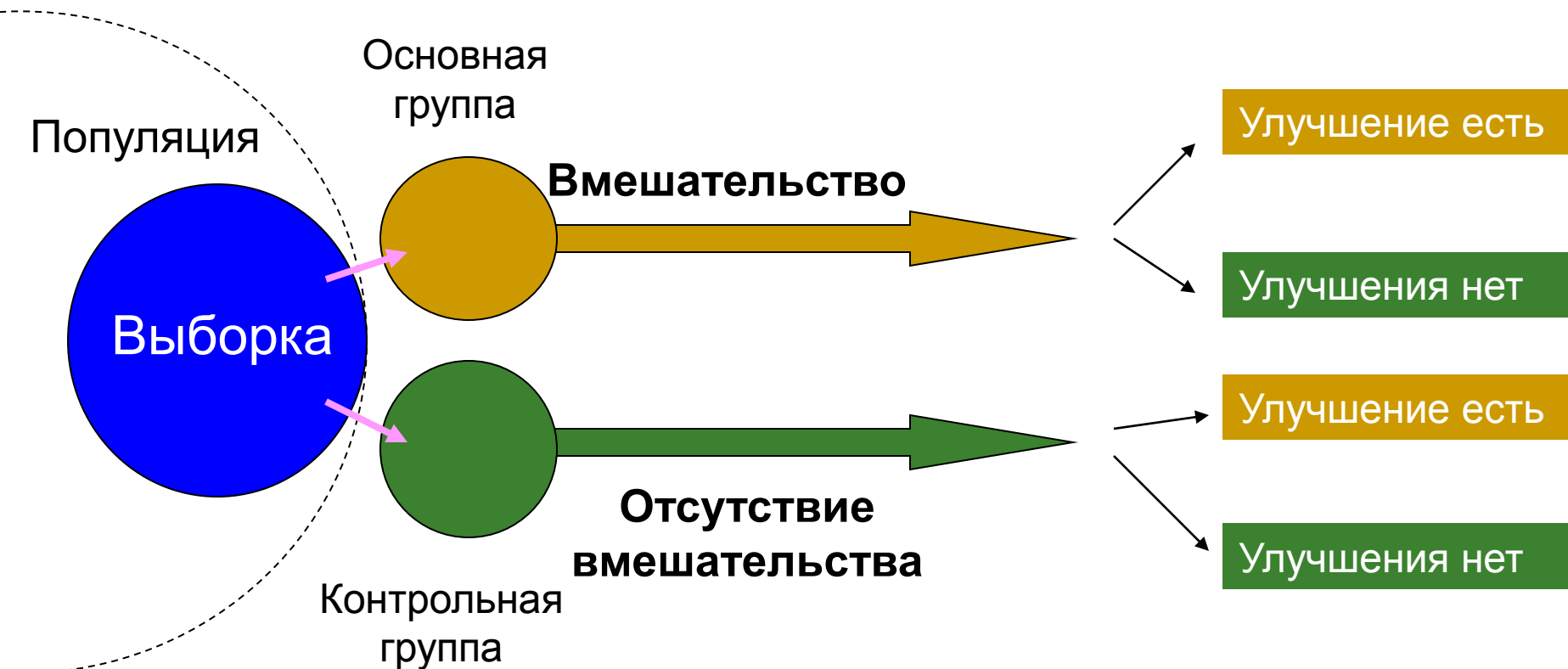
Клиническая эпидемиология

рандомизированное клиническое испытание

- Цель - оценить специфический («биологический») лечебный эффект нового средства (метода)
 - Компоненты наблюдаемого врачом лечебного эффекта
 - Естественная редукция симптомов
 - Желание пациента «помочь» врачу (Hawthorne effect)
 - Плацебо-эффект
 - Специфическое лечебное действие
-

Клиническая эпидемиология

рандомизированное клиническое испытание



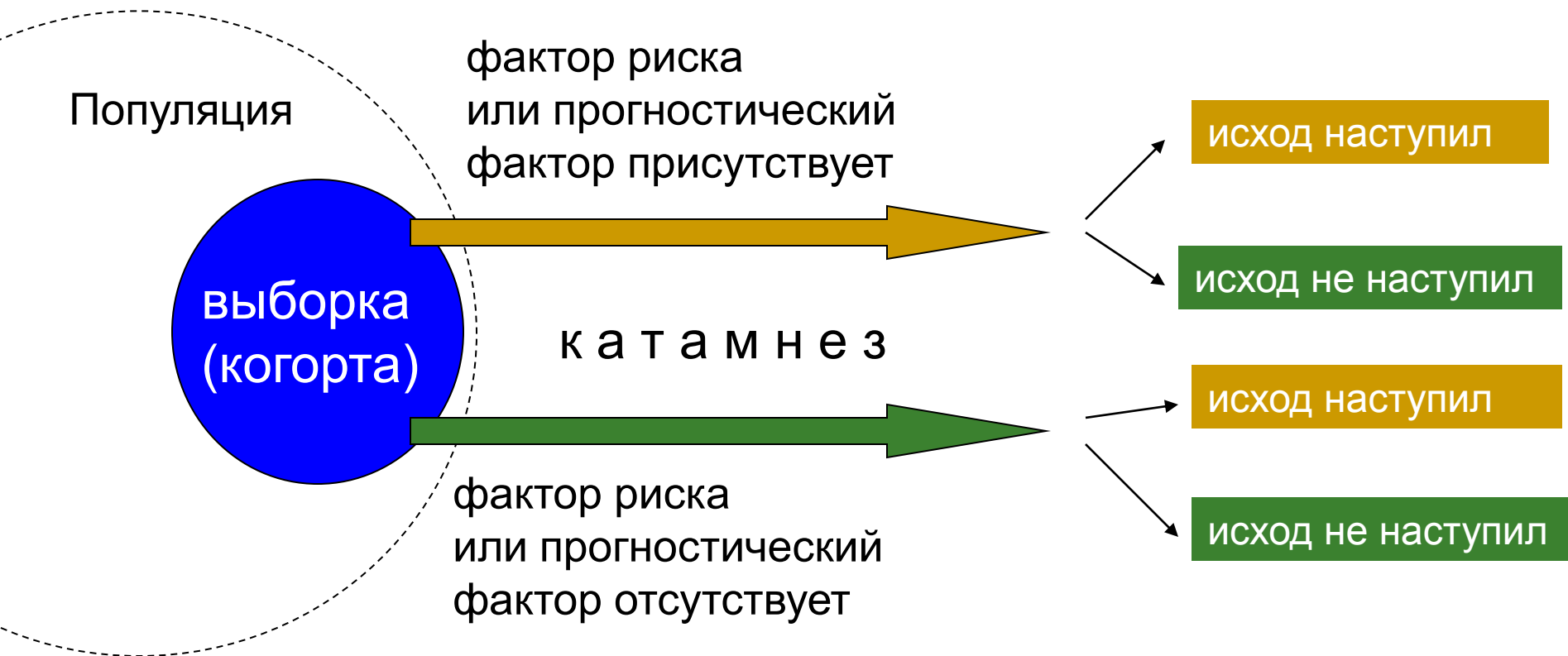
Клиническая эпидемиология

проспективные когортные клинические испытания

- Цель – оценить влияние факторов риска и прогноз заболевания в случаях, когда клиническое испытание невозможно
 - Главный недостаток – для изучения редких исходов требуется наблюдение больших групп в течение длительного времени
 - Пример: Фремингемское исследование (США) для установления связи факторов риска (повышенное АД, гиперхолестеринемия, сахарный диабет, курение, гипертрофия левого желудочка) и риска развития ИБС когорта из 5209 человек наблюдалась в течение 30 лет
-

Клиническая эпидемиология

проспективные когортные клинические испытания



Клиническая эпидемиология

испытания «случай-контроль»

■ Цели

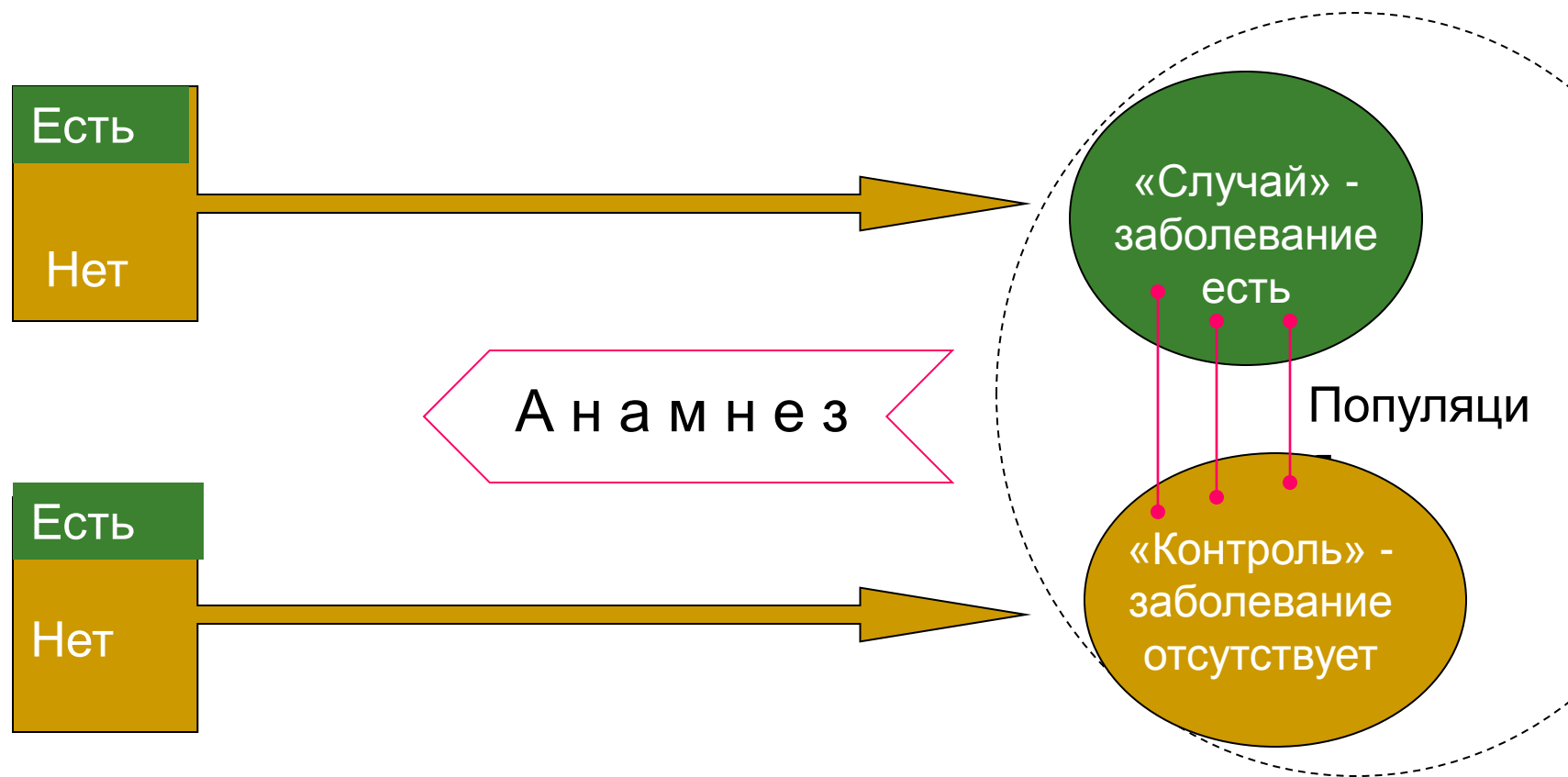
- ❑ изучение редких событий
- ❑ получение быстрого результата

■ Недостатки

- ❑ ретроспективный характер не позволяет достоверно регистрировать временные соотношения между явлениями
 - ❑ погрешности в оценке достоверности воздействия
 - ❑ «Искусственный» подбор групп сравнения
-

Клиническая эпидемиология

испытания «случай-контроль»



Клиническая эпидемиология

испытания серий случаев

- Цель
 - установление закономерностей течения заболевания
 - Главный недостаток
 - отсутствие группы сравнения
-

Клиническая эпидемиология

испытания случаев

- Цель
 - Описание отдельных случаев
 - Главный недостаток
 - Невозможность распространения результатов на заболевание в целом
-

Клиническая эпидемиология

чувствительность и специфичность методов

■ Клинические методы

- Чувствительность – доля лиц с положительным результатом теста в популяции с изучаемым заболеванием
 - Специфичность – доля лиц с отрицательным результатом теста в популяции без данного заболевания
-

Клиническая эпидемиология

чувствительность и специфичность методов

	Результат положительный	Результат отрицательный
Болезнь есть (на основании рандомизированного клинического испытания)	Истинно положительный a	Ложно-отрицательный b
Болезни нет (на основании рандомизированного клинического испытания)	Ложно- положительный c	Истинно отрицательный d

Чувствительность = $a / (a+b)$

Специфичность = $d / (c+d)$

Клиническая эпидемиология

прогностическая ценность методов

- Прогностическая ценность
 - положительного результата – вероятность заболевания при положительном результате метода
 - отрицательного результата – вероятность отсутствия заболевания при отрицательном результате метода
-

Клиническая эпидемиология

комбинирование методов

Последовательное

$A (+) \rightarrow B (+) \rightarrow C (+)$

↑ специфичность

↓ чувствительность

Параллельное

$A (+) \rightarrow$

$B (+) \rightarrow$

$C (+) \rightarrow$

↓ специфичность

↑ чувствительность

Надлежащая клиническая практика

систематические обзоры

- Научные исследования, в которых синтезируются результаты оригинальных клинических испытаний
 - Повышение достоверности научных данных за счет увеличения статистической мощности объединенных испытаний
 - Уменьшение объема информации для конечного пользователя – врача
-

Надлежащая клиническая практика

этапы составления систематического обзора

- Отбор всех публикаций по теме обзора
 - Отбор публикаций, соответствующих требованиям надлежащей клинической практики
 - Объединение результатов в отобранных публикациях
 - качественное
 - количественное (мета-анализ)
 - Оценка результатов
-

Конечные точки в клинических испытаниях

ОСНОВНЫЕ ПОНЯТИЯ

■ Конечные точки

□ Уровень

- Популяционные
- Индивидуальные

□ Тип

- Основные (клинические, несуррогатные)
- Замещающие (суррогатные)

□ Система (несуррогатных и суррогатных) конечных точек

Конечные точки

ищите различия между популяционными и индивидуальными

- ❑ Конечная точка - мера исхода, используемая в оценке эффективности медицинского (диагностического, лечебного, иного) вмешательства
 - ❑ Примеры:
 - Популяционные: *выживаемость, смертность, частота осложнений,*
 - Индивидуальные: *улучшение качества и увеличение продолжительности жизни, облегчение клинических симптомов и синдромов (разрешение патологического процесса, восстановление нарушенных структур и функций), выздоровление, смерть, др.*
-

Конечные точки

основные (несуррогатные) и замещающие (суррогатные)

- несуррогатная –основанная на клинических маркерах (синдромах, отражающих уровень здоровья , состояние и исходы естественного патологического биологического процесса и связанных с ним реакций на врачебные вмешательства)
- Суррогатная –основанная на биологических маркерах (измеряемых объективных биологических индикаторах исследуемого процесса и/или фармакологического ответа на врачебные вмешательства)

Примеры

- несуррогатные : *качество жизни, исход патологического процесса, осложнения, класс функциональных нарушений вовлеченных в процесс органов и систем, осложнения, исход (для выздоровления, жизни), др.*
- суррогатных: *результаты измерений структурных и функциональных признаков биологических маркеров, используемых как заместительные для клинически значимых точек, являющихся мерой самочувствия, функционирования и выживаемости пациента.*

Валидность конечных суррогатных точек

- Валидные – имеющие доказательства объективного отражения исследуемого физиологического, патологического, токсикологического, фармакологического или клинического явления и измеренные в системе аналитического теста с качественными характеристиками
- Неустановленной валидности - построенные на общем соглашении в медицинском или научном сообществе
- Вероятной валидности - не достигающие статуса неустановленной валидности в силу того, что определяющие их значение данные представлены одной какой-либо компанией и не подвергались публичной оценке

*Woodcock J. Presentation regarding the FDA Document entitled,
Draft Guidance for Industry: Pharamcogenomic Data Submission.
13 November 2003. в нашей редакции*

Быть осторожными с конечными суррогатными точками

- ❑ Суррогатные точки являются в результате измерений
 - ❑ Всякий метод измерений имеет погрешности
 - погрешность измерений
 - погрешность вычислений
 - погрешность аппроксимации (приближения)
 - ❑ Суррогатные конечные точки есть некоторая количественная мера оцениваемого явления, но не само явление
-

Три основных критерия суррогатных конечных точек

(в соответствии с предложением AstraZeneca для ингаляционных лекарственных средств)

- ❑ это должны быть клинические измерения;
- ❑ Эти клинические измерения должны статистически соотноситься с клиническими исходами
- ❑ Эти клинические измерения должны отражать причинные механизмы клинических исходов в соответствии с современными знаниями

Edsbacker S. Pharmacodynamic testing for orally inhaled drugs: corticosteroids. Submitted to FDA on 24 April 2000. Accessed 29 April 2004.

Конечные точки

в оценке результатов клинических влияний

- Трехбалльная качественная шкала:
 - Отрицательный результат клинического влияния
 - Отсутствие клинического влияния
 - Положительный результат клинического влияния
 - Допускается детализация, например, для отрицательного – осложнения, с их градацией, и смерть
-

Суррогатные конечные точки в оценке патологических состояний

- Активность и направление развития патологического состояния – уровень значений, скорость и направление изменений специфических суррогатных точек (активность ферментов, содержание биологических активных маркеров, значения показателей специфических функций, изменение размеров, формы, и других свойств патологических изменений, регистрируемых методами визуализации, др.)
- Особенности структурных изменений вовлеченных в патологический процесс органов и систем – специфические биомаркеры функциональных и морфологических нарушений (дыхательной, сердечной, мозговой, почечной, и т.д. недостаточности)

Две ипостаси суррогатных конечных точек

- Собственно суррогатная конечная точка (уровень натрийуретического пептида крови, содержание С-реактивного протеина)
 - Детерминанта несуррогатной конечной точки (уровень натрийуретического пептида крови как один из критериев функционального класса сердечной недостаточности, содержание С-реактивного протеина как мера активности воспалительного процесса)
-

Золотой стандарт конечных точек

- Принято золотым стандартом считать выживаемость пациентов. При этом выделяют плюсы и минусы стандарта
 - Плюсы - золотой стандарт конечной точки в больших клинических исследованиях
 - Минусы - требуются годы, в большинстве случаев декады лет, пока не будет установлено, кто выжил, и кто умер
- Замечание – важна не выживаемость, но качественная выживаемость в смысле долгой качественной жизни

«Золотого стандарта» оценки клинического исхода нет; для качественных результатов оценки вмешательств при клинических испытаниях необходимо формировать систему несуррогатных и суррогатных показателей, определяющих качественную выживаемость пациента на индивидуальном уровне

И все же суррогатные конечные точки

- 1991 Эпидемия СПИД, 1-й суррогатный маркер исходов – количество CD4 лейкоцитов (благодаря маркеру внедрен для лечения ВИЧ диданозин)
- 1992 Ускоренно введенное правило вывода на рынок новых лекарств или биологически активных средств на основе адекватных и хорошо контролируемых исследований, подтверждающих, что последние влияют на конечные суррогатные точки- FDA's Accelerated Approval Rule с критериями:
- 1996 Отчет FDA «Обновление регуляции лекарственных средств против рака» (FDA report, Reinventing the Regulation of Cancer Drugs) - ускоренное внедрение лечения рака по верифицированным данным об уменьшении опухоли
- 1997 Акт модернизации FDA (FDA Modernization Act (FDAMA)) - по влиянию продуктов на клинические конечные точки и суррогатные конечные точки возможно предсказывать клиническую пользу
- 1997 Консультативный комитет FDA – лекарства против СПИД (FDA Advisory Committee – AIDS Drugs) - внедрен вторичный суррогатный маркер РНК ВИЧ для ускорения клинических испытаний новых методов лечения ВИЧ
- 1998 Руководство FDA по быстрому методу (FDA Guidance on Fast Track) - правила по внедрению лекарств для лечения серьезных или жизнеопасных заболеваний, не имеющих достаточных методов
- 1998 Внедрение новых методов лечения рака для выводимых на рынок лекарственных препаратов

По Surrogate Markers Vs. Biological Markers: Different Roles in Drug Approval
Raymond A. Huml, MS, DVM, RAC, Robert P. Ryan, PhD, and Deborah Zarcone, RAC June 2004:
Cancer

Система несуррогатных и суррогатных конечных точек, почему?

- Человек неделим в физическом, психическом, социальном
- Человек неделим в здоровье и болезни
- Человек неделим в пато- и саногенетическом
- Основа неделимости – целостность человеческого организма
- Проблемы большинства болезней в нарушениях этой целостности

Следствие – необходимость формирования системы несуррогатных и суррогатных конечных точек, отражающих эту целостность

Непротиворечивая система (несуррогатных и суррогатных) конечных точек

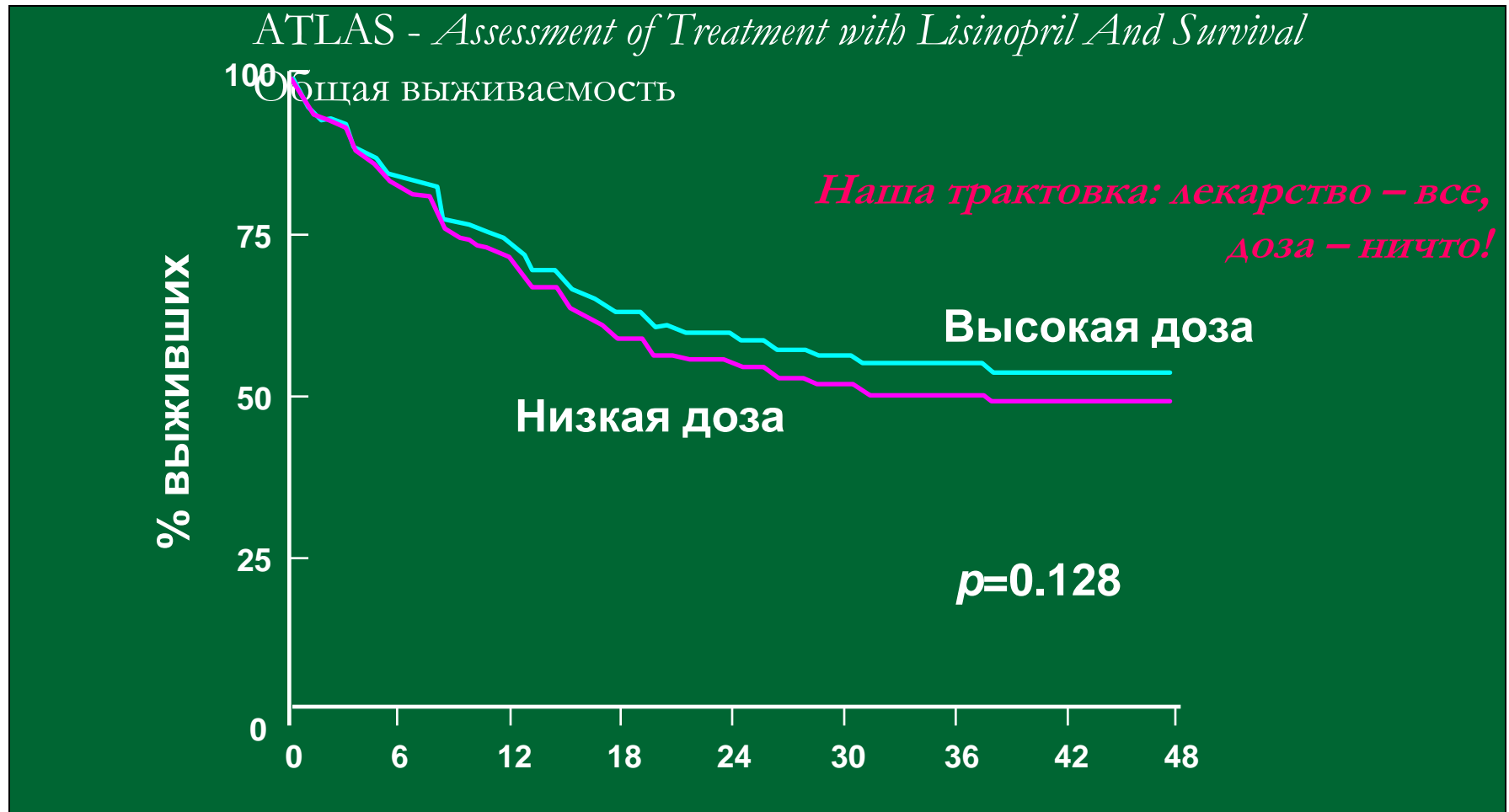
- ❑ Необходимость: выбранное множество точек должно обеспечивать системную оценку общего состояния здоровья пациента, включая качество жизни, особенности регуляторных систем и метаболических путей, патологического процесса и структурных (функциональных и морфологических изменений) вовлеченных в него органов и систем
 - ❑ Достаточность: выбранное множество точек не должно быть избыточным, т.е. переопределять оценку состояния здоровья пациента
 - ❑ Минимизация финансовых потерь: из двух эквивалентных по достижимому результату оценки приоритет отдается конечной точке, измерение которой связано с меньшими финансовыми потерями
-

Требования к конечным точкам и их системам

- Решение задач
 - Доказательство безопасности (установление возможного вреда) потенциального лекарственного средства
 - Подтверждение эффективности (медицинской пользы) потенциального лекарственного средства
 - Свойства
 - Измеряемость, воспроизводимость измерений – четкое выполнение протокола
 - Чувствительность, специфичность
 - Установление дозозависимых эффектов
 - Простота определения
 - Системность
 - Полнота
 - Непересекаемость
 - Финансовая обоснованность
-

Несуррогатные конечные точки

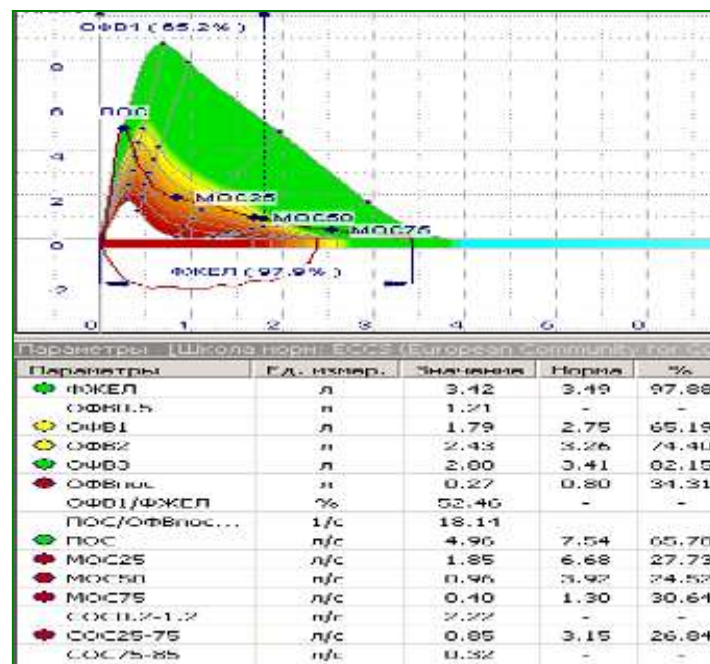
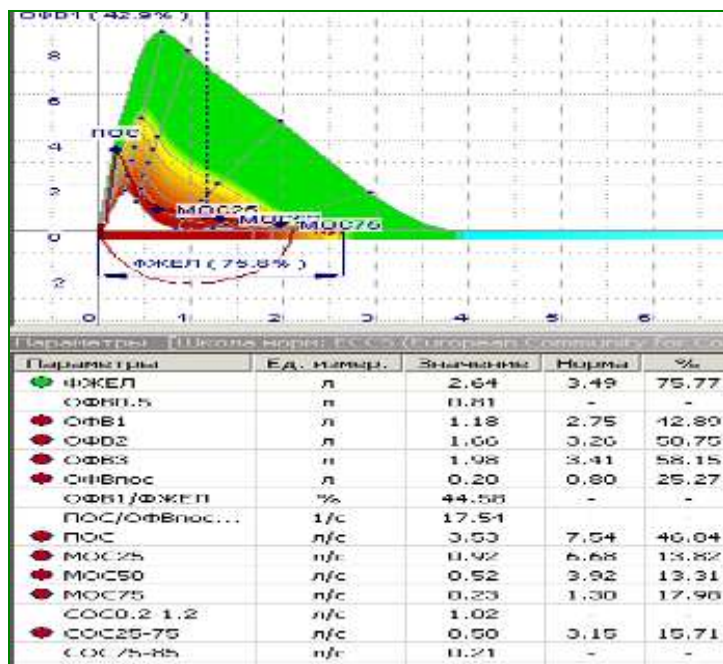
проблема интерпретации существует везде



Суррогатные конечные точки

проблема интерпретации существует везде

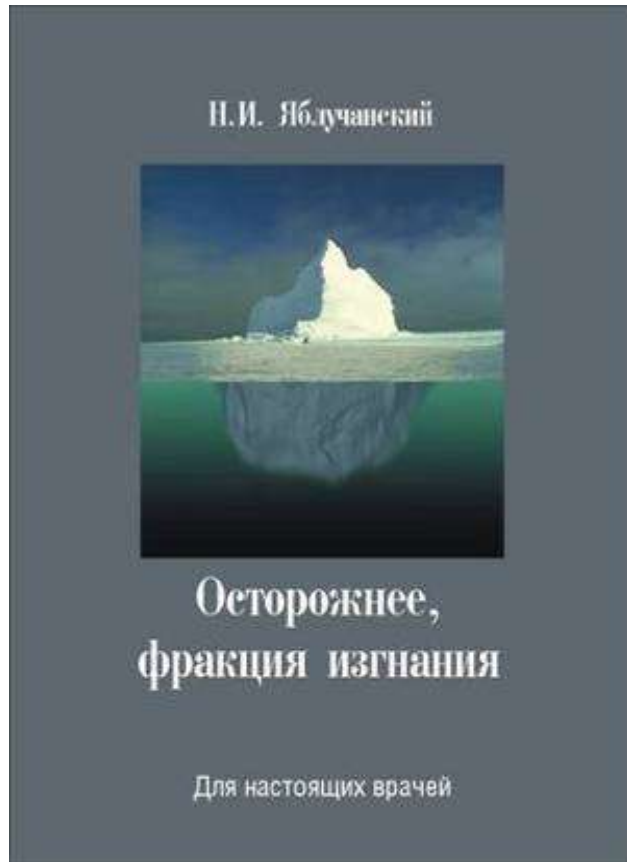
Вы доверяете чужим измерениям?



- Не верьте даже своим интерпретациям: конечные суррогатные точки могут отражать совсем не то, на что вы делаете ставку
- Слева и справа один пациент в разные дни. Слева в пробе с беродуалом прирост OFV1 – 3% и справа 22%, слева, получается, – ХОЗЛ и справа – БА. Так может быть?

«Надводная» и «подводная» составляющие суррогатных точек

Вы доверяете чужим измерениям?



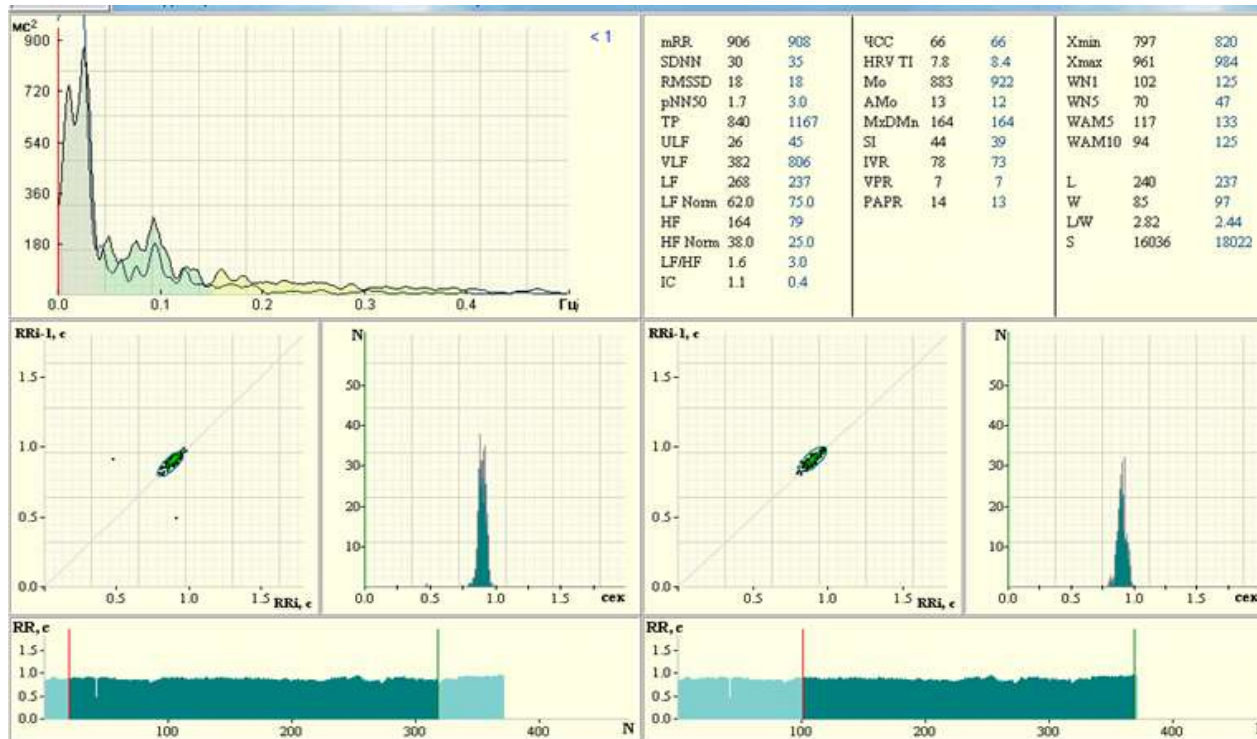
- Суррогатная точка - айсберг
- У айсберга две части
 - Для поклонников – надводная
 - Для противников – подводная
- «Золотая середина» - айсберг как явление

Правильно оценивайте суррогатные точки!

Основной инстинкт

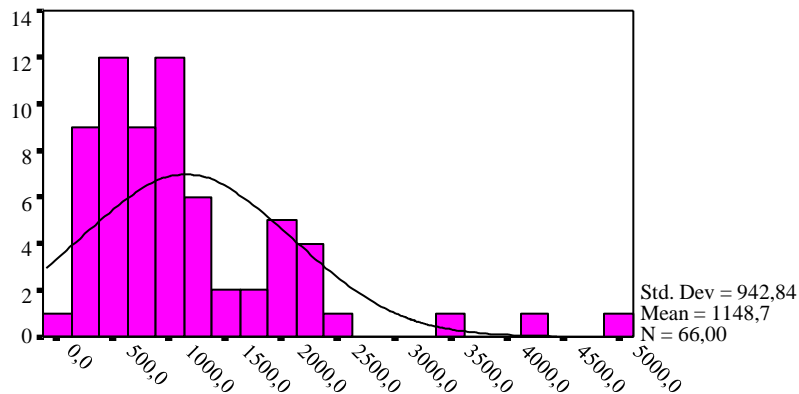
- Система из необходимого и достаточного числа (несуррогатных и суррогатных) конечных точек
- Рациональное сочетание популяционных и индивидуальных конечных точек
- Предпочтение валидным суррогатным конечным точкам
- Четыре составляющие системы конечных точек
 - Популяционные конечные точки
 - Индивидуальные клинические точки организменного уровня
 - Индивидуальные клинические точки, отражающие биологический и патологический процесс
 - Индивидуальные клинические точки, отражающие морфологическое и функциональное состояние вовлеченных в биологический и патологический процесс органов и систем
- Минимизация финансовых затрат на систему конечных точек

Статистическое обеспечение клинических испытаний

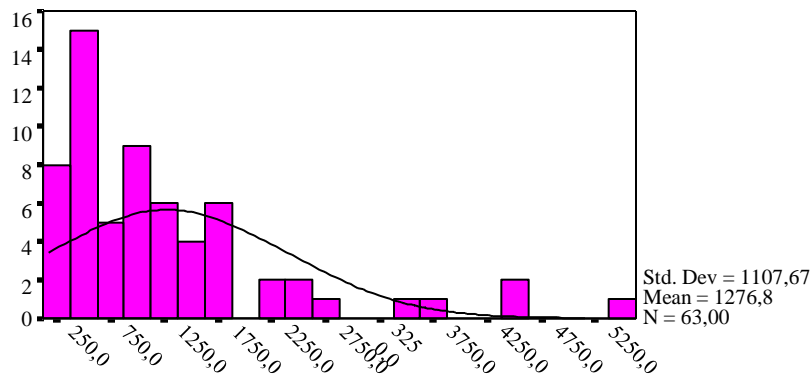


Небольшой сдвиг по RR-интервалограмме и «ощутимые» изменения показателей ВСР при сохраненной качественной картине
Количественным показателям качественную оценку

Статистическое обеспечение клинических испытаний

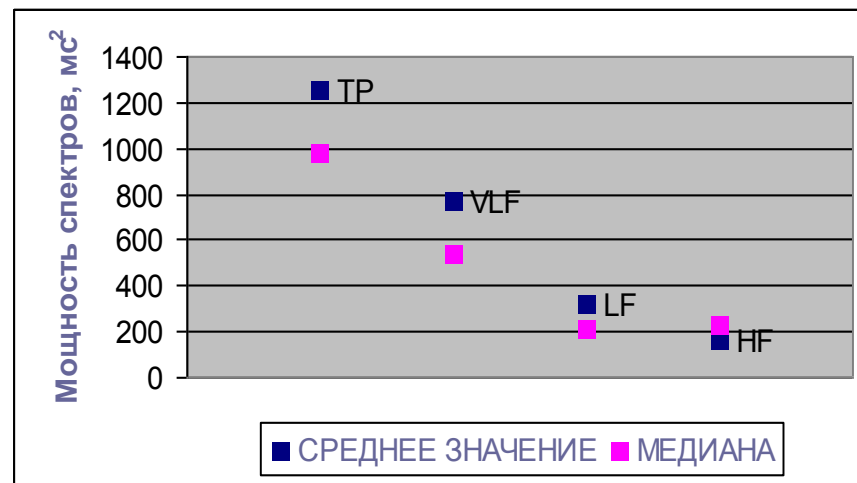


ТР, клиностаз



ТР, ортостаз

ТР	N	M	SD	Min	Max	25 %	50 %	75 %
до	66	1051	970	11	4997	357	805	1335
после	66	1250	1060	17	5425	622	980	165



Распределения ненормальные,
предпочтение непараметрической

Внимание реальному распределению, чтобы статистика
не стала третьим видом лжи